ITEM 311 : TUMEUR DU REIN DE L'ADULTE

Cancer du rein : d'évolution lente, longtemps non infiltrant, manifestation clinique rare, de découverte fortuite dans 70-80 % des cas.
- Reins = organes rétropéritonéaux situés en avant des 1res vertèbres lombaires, participant à la néoglucogenèse.
- Kystes très fréquents à partir de 50 ans, bénins.
- 6e tumeur maligne solide, 3e cancer urologique (1er cancer urologique de la femme), **âge médian au diagnostic = 69 ans**, incidence en ↗ (11 000 nouveaux cas/an en 2012), **prédominance masculine (2/1).**
- **1/3 des patients diagnostiqués au stade métastatique** et parmi les patients présentant un stade localisé environ 30 % vont développer des métastases.
- FdR : insuffisance rénale chronique, **tabagisme**, obésité, sexe masculin, HTA, transplantation rénale, exposition chronique (trichlorétyhlène), prédisposition génétique dans des formes familiales (la principale étant la **maladie de Von Hippel-Lindau**).

Histoire naturelle du carcinome à cellulaires claires
- **Inactivation du gène VHL induisant la stimulation d'une néoangiongénèse tumorale.**
- Survenue d'un shift métabolique se traduisant par le métabolisme préférentiel du glucose en lactate indépendamment de la disponibilité en oxygène.
- Au moment du diagnostic : 10-40 % des cancers rénaux sont d'emblée métastatique ; 10-30 % le deviendront après néphrectomie pour un stade localisé.
- Principaux sites métastatiques : **poumon/foie/os/surrénales/cerveau**… mais possible dans tous les organes et même plusieurs années après le diagnostic.
- Site métastatique spécifique = tropisme **glandulaire** (glandes exocrines type glandes salivaires et glandes endocrines type surrénales, pancréas et thyroïde).
- **Extension possible dans la VCI à partir de la veine rénale** → tumeurs à tropisme vasculaire, source de thrombus tumoraux.

ANATOMOPATHOLOGIE

Tumeurs malignes (70-80 %)

Carcinome à cellules rénales (90 %)	**- Carcinome à cellules claires** (75-85 %) : tumeur hétérogène, hypervascularisée, cellules optiquement vides → fort potentiel métastatique, syndrome paranéoplasique fréquent. - Développement à partir des cellules du tubule proximal du néphron. **- Carcinome tubulo-papillaire** (12-14 %) : faible potentiel métastatique, hypovascularisé, de meilleur pronostic (sous-type I > II). **- Carcinome chromophobe** (4-6 %) : rare, de bon pronostic, plus fréquent chez les femmes. **- Carcinome de Bellini** ou **carcinome des tubes collecteurs** (1 %) : très agressif.
Autres (10 %)	- **Tumeur métanéphrique, néphroblastome, mésenchymateuse, neuroendocrine, MT**…
Grade histo-pronostique	= **Grade de Furhman** ou **grade nucléolaire de l'ISUP** selon la morphologie nucléaire (aspect du noyau, taille des nucléoles) : bas grade (Fuhrman 1-2) ou de haut grade (Fuhrman 3-4). - **Utilisé pour évaluer l'agressivité des CR à cellule claire et tubulo-papillaire.** - Carcinome à cellules claires = **de moins bon pronostic**, d'autant plus si sous-type sarcomatoide (moins bonne réponse thérapeutique).

Tumeurs bénignes

= Fréquentes : 20 à 30 % des tumeurs < 4 cm, diagnostic différentiel non réalisable sur l'imagerie.
- Oncocytome = adénome oncocytaire (5 %) : origine épithéliale, cicatrice stellaire centrale/femme +++.
- Angiomyolipome :
- Origine mésenchymateuse, rare, touche surtout la femme, hypodensité au scanner (graisse intra-tumorale = pathognomonique).
- Risque hémorragique (notamment si > 4 cm, contre-indication à la PBR).
- 3 composantes : adipeuse, musculaire, vasculaire.
- Si tumeur volumineuse et multiples → sclérose de Bourneville.

Lésion kystique (5-10 %)

Classification de Bosniak : critères d'imagerie (scanner).
- Type 1 et 2 = **bénin** : aucune surveillance.
- Type 2F (*follow-up*) : nécessité de **surveillance radiologique.**
- Type 3 et 4 = **haut risque de malignité** (type 3 = 45 %, type 4 = 95 %) : **exérèse chirurgicale** recommandée.

1	**Kyste simple** (très fréquent)	Densité hydrique, homogène, limites régulières sans paroi visible, non rehaussé au produit de contraste.
2	**Kyste atypique**	Cloisons fines, fines calcifications pariétales, hyperdense, non rehaussé.
	Type 2F	Cloisons nombreuses et fines, paroi légèrement épaisse, calcifications pariétales et cloisons régulières, kyste hyperdense, entièrement intrarénal, ≥ 3 cm.
3	**Kyste suspect**	**Cloisons nombreuses et épaisses**, paroi épaisse, limites irrégulières, **calcifications épaisses et irrégulières**, contenu dense, **rehaussement de la paroi et des cloisons.**
4	**Cancer à forme kystique**	Paroi épaisse et irrégulière, végétations ou nodule mural, rehaussement de la paroi ou des végétations.

<table>
<tr><td rowspan="8">DIAGNOSTIC</td><td>C</td><td colspan="2">- Découverte fortuite (70 %) = tumeur incidentale : généralement de petite taille, limitée au rein.
- Signes locaux : hématurie macroscopique intermittente, lombalgie, masse du flanc si volumineuse (rare).
< 10 % des tumeurs sont révélées par la triade classique hématurie-douleur-masse palpable.
- Signes généraux : fièvre, AEG, anémie inflammatoire, métastase pulmonaire, métastase osseuse.
- Thrombus tumoral veineux : varicocèle (surtout gauche par défaut du retour veineux de la veine spermatique vers la veine rénale gauche ou la veine cave inférieure, obstruée par un thrombus tumoral), OMI, signes d'insuffisance cardiaque droite (sur embolie pulmonaire).
- Syndrome paranéoplasique (< 5 % des cas, tumeur à cellules claires ++) : fièvre prolongée (sécrétion d'IL6), polyglobulie (EPO- like), hypercalcémie (PTHrp ou métastases osseuses), HTA (rénine), syndrome de Stauffer (hépatomégalie douloureuse et cholestase anictérique).</td></tr>
<tr><td>Bio</td><td colspan="2">- Fonction rénale : créatininémie avec calcul de la clairance de la créatinine.
- NFS.
- En cas de tumeur métastatique : bilan hépatique, LDH, phosphatases alcalines, calcémie, bilan de coagulation, plaquettes.</td></tr>
<tr><td rowspan="5">PC</td><td>Echo abdo</td><td>Examen de dépistage/suivi : tumeur hyperéchogène, mal limitée, néovascularisation anarchique L'écho de contraste peut-être utile en cas de lésion kystique mal caractérisée au scanner ou à l'IRM.
Permet de faire la différence entre tumeur solide et kyste.
<u>Kyste</u> = lésion anéchogène, homogène, sans sédiment, paroi fine.
<u>Angiomyolipome</u> = hyperéchogène par rapport au parenchyme rénal de par la présence de graisse.</td></tr>
<tr><td>Scanner abdominal</td><td>= Examen de référence (en l'absence d'insuffisance rénale).
- En 3 temps : sans injection, temps vasculaire (30 s) et temps excrétoire tardif (uroscanner) + tubulaire.
- Renseigne sur le caractère tissulaire (> 15 UH) ou kystique.
- Tumeur : lésion irrégulière, hétérogène ± plages de nécrose centrales, réhaussée.
- Kyste = aspect homogène intrakystique, présence ou non de cloisons, épaisseur et prise de contraste éventuelle des cloisons, présence de végétations, de calcifications…
- Extension loco-régionale : taille, atteinte de la graisse péri-rénale et surrénale, foie, côlon.
- Envahissement veineux (apprécié au temps portal) : veine rénale ou veine cave → thrombose tumorale (5-10 % des tumeurs malignes).
Au temps portal, les tumeurs apparaissent + hypodenses que le parenchyme à cause du *wash-out.*
- Bilan d'extension : ADP lombo-aortique, métastase hépatique ou pulmonaire.
- Rein controlatéral : tumeur dans 5 % des cas.</td></tr>
<tr><td>IRM rénale</td><td>= Non systématique : meilleure analyse du niveau supérieur d'un thrombus de la veine cave, exploration des lésions kystiques mal caractérisées, ou en cas d'insuffisance rénale (gadolinium moins néphrotoxique).
Indications préférentielles = petites tumeurs < 1,5 cm de diamètre ou hypovasculaires.</td></tr>
<tr><td>Extension</td><td>= Scanner abdominal et thoracique ± scintigraphie osseuse, scanner cérébral sur signe d'appel osseux ou si métastase ailleurs.</td></tr>
<tr><td>Biopsie tumorale</td><td>= Sous AL avec guidage écho ou scannographique, par voie percutanée.
- Renseignements donnés : nature de la tumeur, sous-type histologique, grade de l'ISUP.
- Indications : . Doute diagnostique : diagnostic différentiel avec un lymphome ou un sarcome ou métastase d'un autre cancer.
. Petite tumeur (< 4 cm) localisée chez un patient âgé > 70 ans avec comorbidités.
. Avant de donner un traitement médical en cas de tumeur métastatique.
. Avant décision de surveillance active d'une petite tumeur.
. Avant thermo-ablation d'une petite tumeur.
- Risque : hématurie, hématome rétro-péritonéal ou sous-capsulaire, fistule artério-veineuse.
- Complications peu fréquentes (< 10 %) et le plus souvent mineures.
- Contre-indications = tumeur kystique, suspicion de tumeur urothéliale ou d'angiomyolipome.</td></tr>
<tr><td colspan="2">TNM</td><td>T1 = limitée au rein, ≤ 7 cm de grand axe (T1a < 4 cm, T1b > 4 cm).
T2 = limitée au rein, > 7 cm de grand axe (T2a < 10 cm, T2b > 10 cm).
T3 = atteint les veines principales ou envahissant la graisse péri-rénale ou du sinus rénale (sans atteinte du faisceau de Gérota) :
- 3A = v. rénale ou ses branches de division segmentaire, graisse du sinus rénal ou péri-rénal (mais n'atteint pas la surrénale et ne dépasse pas le fascia de Gérota).
- 3B = v. cave sous forme d'un thrombus sous-diaphragmatique.
- 3C = paroi de la VCI ou thrombus s'étendant au-dessus du diaphragme.
T4 = s'étend au-delà du fascia de Gérota, incluant la surrénale homolatérale.</td><td>Nx = aucune évaluation
N0 = aucune ADP
N1 = ADP unique
N2 = ≥ 2 ADP

Mx = aucune évaluation
M0 = non métastatique
M1 = MT à distance</td></tr>
</table>

<table>
<tr><td>STRATEGIE DG DES TUMEURS TISSULAIRES</td><td colspan="3">= Caractère tissulaire de la tumeur déterminé à l'écho ou TDM (réhaussement > 20 UH au temps artériel).
→ Petite tumeur (< 4 cm) : situation fréquente, 80 % malignes/20 % bénignes → <u>biopsie</u> systématique avant de proposer un ttt (sauf si plage graisseuse évoquant un angiomyolipome).
→ Tumeur localisée > 4 cm (T1b et T2) : pas d'effraction capsulaire, svt asymptomatique et de découverte fortuite, <u>biopsie non nécessaire avant ttt</u> (exérèse chir d'emblée).
→ Tumeur localement avancée : tumeurs ni intracapsulaires (T1-T2) ni métastatatiques (M1), possible envahissement de la graisse péri-rénale (T3a) voire de la veine rénale ou veine cave avec possibles ADP lombo-aortiques, quasi tjrs malignes, <u>ttt chir sans preuve histologique</u> habituellement, tumeurs volontiers symptomatiques (Hu, lombalgies, anémie…)</td></tr>
<tr><td rowspan="2">ÉVOLUTION</td><td colspan="3">- Cancer localisé dans la majorité des cas au moment du diagnostic → 30 % deviennent métastatiques.
- Extension régionale : lymphatique (lombo-aortique…) et veineux (thrombus tumoral dans la veine rénale puis VCI).
- MT à distance : pulmonaire ++, surrénale, osseuse, hépatique, cérébrale…
→ Petite tumeur (< 4 cm) de très bon pronostic : 95 % survie à 5 ans.
→ Tumeur métastatique de pronostic très péjoratif : 5-10 % survie à 5 ans.</td></tr>
<tr><td>Pronostic</td><td colspan="2">- Modèle UISS pour les cancers localisés : selon le PS, le stade TNM et le grade de Furhman.
- Groupes de Motzer (MSKCC) pour les cancers M+ : selon l'état général, le taux d'Hb, la calcémie corrigée, le taux de LDH sérique, l'intervalle entre diagnostic et traitement et le nombre de sites métastatiques.</td></tr>
<tr><td rowspan="6">TTT</td><td>Chirurgie</td><td colspan="2">= Par voie ouverte ou laparoscopique ± assistance robotique, selon taille, stade et localisation :
- Néphrectomie partielle sans curage : tumeur < 4 cm ou rein unique.
- Néphrectomie élargie (rein tumoral, graisse péri-rénale ± surrénale si envahissement macroscopique ou à l'imagerie) : taille > 4 cm, siège hilaire.
→ Par voie endoscopie si T2 ou par voie ouverte si T3-T4.
- Curage ganglionnaire si N+ : pour le staging N du cancer, sans intérêt thérapeutique.
- Thrombus cave : cavotomie pour thrombectomie (pouvant nécessiter une CEC) après angio-IRM.
→ Aucun traitement adjuvant (hors essai clinique) dans les stades localisés.</td></tr>
<tr><td>Traitement ablatif</td><td colspan="2">= Destruction de la tumeur par énergie thermique : radiofréquence ou cryothérapie.
- Nécessite une biopsie préalable pour confirmer la malignité.
- Réservé aux petites tumeurs (< 4 cm), chez des patients âgés avec comorbidité (CI chirurgicale).</td></tr>
<tr><td>Surveillance active</td><td colspan="2">= Surveillance d'une petite tumeur (< 4 cm) si contre-indication ou refus de la chirurgie.
- Échographie/scanner tous les 6 mois : évolution lente (2-3 mm/an).</td></tr>
<tr><td rowspan="3">Stade métastatique</td><td>Traitement systémique</td><td>= Indiqué selon les groupes pronostiques de Motzer.
- Anti-angiogénique : . ITK : sorafenib, sunitinib, axitinib, pazopanib.
. Inhibiteur mTOR : temsirolimus, everolimus.
. Ac monoclonal anti-VEGF: bévacizumab (Avastin®).
. De 2de ligne : nivolumab, cabozantinib.
- Immunothérapie (peu utilisé) : interféron-α, interleukine 2.</td></tr>
<tr><td>Traitement chirurgical</td><td>= Néphrectomie cyto-réductrice élargie avec surrénalectomie et curage : discuté, recommandé chez le patient en bon état général.</td></tr>
<tr><td>PEC des métastases</td><td>- Exérèse chirurgicale à discuter chez le patient oligo-métastatique.
- Traitement palliatif : radiothérapie de MT osseuse ou cérébrale.</td></tr>
<tr><td>Mesures associées</td><td colspan="2">Néphroprotection après néphrectomie totale : prévention de l'évolution vers une IRC.
- Contre-indication ou précaution d'emploi des néphrotoxiques : iode, AINS…
- Prévention de l'IRA et des infections urinaires : hydratation suffisante pour 2 L/j de diurèse.
- Contrôle des FdRCV.</td></tr>
<tr><td>Surveillance</td><td colspan="2">= Examen clinique, échographie rénale/scanner thoraco-abdomino-pelvien, créatininémie.
- Rythme : . Cancer localisé : 1/an pendant 5 ans puis tous les 2 ans à vie.
. Cancer localement avancé : tous les 6 mois x 3 ans, 1/an x 2 ans puis tous les 2 ans à vie.
. Cancer métastatique : tous les 3 mois pendant 5 ans, puis tous les 2 ans à vie.</td></tr>
</table>

PRÉDISPOSITION GÉNÉTIQUE

GÈNE VHL	= Suppresseur de tumeur : mutation retrouvée dans 60 % des cancers rénaux sporadiques et dans la quasi- totalité des cancers du rein héréditaires. - Son inactivation aboutit à l'expression de la protéine HIF → surexpression des gènes pro-angiogéniques avec sécrétion de VEGF → tumeurs hypervasculaires avec vascularisation anarchique donc risque hémorragique.
MALADIE DE VON-HIPPEL-LINDAU	= Maladie génétique autosomique dominante à pénétrance élevée. - **Carcinome rénal à cellules claires** : bilatéral, précoce < 40 ans ou 2 atcds familiaux au 1er degré. - **Kystes rénaux.** - **Hémangioblastome de la rétine** et du **SNC** (60-80 %). - **Kystes pancréatiques** (30-70 %). - **Phéochromocytome.** **Cs oncogénétique** : recherche de la mutation du gène VHL, enquête génétique autour du cas index. - Patient présentant la mutation : **dépistage** systématique dès 5 ans par échographie rénale 1/an.
INDICATION DE CONSEIL GÉNÉTIQUE	- Tumeur rénale unique : . < 50 ans si carcinome à cellules claires). . Quel que soit l'âge si carcinome papillaire de type 1 ou 2, chromophobe ou tumeur hybride oncocytome-chromophobe. - Tumeurs rénales multiples ou bilatérales. - Antécédents familiaux de tumeur rénale. - Association à d'autres manifestations cliniques (personnelles ou chez les apparentés).